

# PARÁSITOS Y ALERGIA



UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID

de Górgolas Fernández-Chacón, Miguel  
DNI: 05443690G  
Escario Gómez, Pablo  
DNI: 05468979Q  
Tutora: Carmen Cuellar del Hoyo  
Convocatoria: 23 de Junio de 2016

## **ABSTRACT**

Se realizó una búsqueda de diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en distintos países tanto del primer como del segundo y tercer mundo en diferentes años en los que se trataba de averiguar si la infección parasitaria constituye o no un factor de protección para el desarrollo de enfermedades alérgicas, como sostienen muchos autores. Se extrajeron medias ponderadas en función del número de pacientes aportados por cada estudio y se separaron en función tanto del país como de los años en los que fueron llevados a cabo para compararlos entre sí. Se obtuvieron datos que revelaban que en países desarrollados, a diferencia de en países subdesarrollados, los fenómenos de urticaria crónica están estrechamente ligados al padecimiento de una infección parasitaria, constituyendo esta, un factor de riesgo para su desarrollo.

## **INTRODUCCIÓN**

Los parásitos engloban una serie de organismos pertenecientes a distintos grupos zoológicos. La característica que comparten todos ellos es que necesitan de otros organismos vivos para completar su ciclo vital, de esta manera, se establecen una serie de relaciones entre ellos y el hospedador; a veces de carácter trófico, otras veces de carácter protector<sup>1</sup>.

La evolución de las especies es un proceso integrado, lento y global que afecta a todos los organismos. Lleva ocurriendo durante miles de años, e inevitablemente conduce a una adaptación excelente al ambiente por parte de los seres vivos. Los parásitos no quedan excluidos de este proceso, y en tanto que su “ambiente” son hospedadores vivos, han coevolucionado junto a ellos. Esta convivencia, que en definitiva se reduce a una íntima interacción entre parásito y hospedador, conlleva una serie de cambios para ambos.

En el hospedador, tras producirse la infección y en respuesta a ese antígeno externo, se activa el sistema inmunitario. Esta activación inmunitaria dará lugar a una serie de cambios a nivel bioquímico, todos ellos enfocados a eliminar el agente infeccioso. A nivel del parásito, todos los cambios estarán enfocados a mejorar su supervivencia, mediante la evasión de la respuesta inmune. Existen numerosos mecanismos para tal fin, como el “camuflaje molecular” y la inmunomodulación.

La inmunomodulación es uno de los principales mecanismos inducidos por los parásitos; consiste en la capacidad para alterar el sistema inmunitario del hospedador con el objetivo de aumentar su supervivencia, consiguiendo así evadir la respuesta inmune<sup>2</sup>. La alteración del sistema de defensa del hospedador humano, como consecuencia de la infección, puede llegar a influir en el desarrollo de otras patologías altamente relacionadas con el sistema inmune: las alergias<sup>3</sup>.

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son consecuencia de una reacción exacerbada del sistema inmune a una sustancia invasora conocida como alérgeno. Esta sobre-reacción cursa con una serie de trastornos y alteraciones clínicas pudiendo llegar a causar shock anafiláctico y muerte en algunos casos.

En una infección parasitaria pueden existir múltiples formas de respuesta; la elección de una u otra dependerá de numerosas características dependientes tanto del parásito como del hospedador.

En función de las características del parásito como su ciclo biológico o su antigenicidad, se produce un tipo de respuesta u otra. Por ejemplo, parásitos intracelulares suelen dar respuestas Th1 citotóxicas. Nosotros nos hemos querido centrar en un grupo que son grandes inductores de la respuesta Th2, los helmintos<sup>4,5</sup>. Los individuos expuestos a infecciones por helmintos pueden sufrir respuestas inflamatorias alérgicas frente a estos parásitos y sus antígenos<sup>6</sup>.

Las infecciones por helmintos desencadenan respuestas inmunitarias caracterizadas por una elevada producción de IgE, eosinofilia tisular, mastocitosis y linfocitos T CD4+ que polarizan la respuesta inmunitaria hacia un perfil Th2 mediante la producción de IL-4, IL-5 e IL-13.

En zonas no endémicas, donde la exposición a helmintos es menor, las manifestaciones de tipo alérgico son más comunes. En zonas endémicas, donde las infecciones crónicas helmínticas son más comunes, existe una menor prevalencia de procesos alérgicos<sup>7,8</sup>. También numerosos estudios muestran diferencias entre las tasas de infección parasitaria y alergias entre zonas rurales y urbanas<sup>9,10</sup>.

En la infección crónica, los parásitos pueden llegar a sobrevivir en el hospedador durante años. Su supervivencia es una prueba del control o resistencia que éstos ejercen a la respuesta inmunitaria Th2 del hospedador. Este control de la respuesta Th2 es importante para ambos. En el parásito evita su expulsión o

eliminación y en el hospedador evita respuestas exacerbadas que puedan ocasionar daños en él <sup>11</sup>. Un ejemplo muy ilustrativo de este proceso lo constituye *Toxocara canis* cuando forma granulomas <sup>12</sup>. Éste se dispone en el centro del granuloma rodeado por eosinófilos y macrófagos dando lugar posteriormente a un quiste calcificado.

Algunos tipos de helmintos como los geohelmintos, cumplen parte de su ciclo biológico en el lumen intestinal donde ejercen una menor regulación inmunitaria <sup>13</sup>. Sin embargo, cuando invaden tejidos en sus fases migratorias, pueden producir fuertes reacciones alérgicas <sup>14</sup>.

Existen cuatro factores que afectan a los efectos de los helmintos en la alergia.

- El momento de la primoinfección y su duración. Infecciones tempranas y crónicas son más propensas a inmunomodular hacia la supresión de la inflamación alérgica, mientras que las infecciones tardías y periódicas promueven respuestas alérgicas.
- La intensidad de la infección. Niveles altos de parásitos inducen una regulación a la baja en el sistema inmunitario, mientras que infecciones leves tienen el efecto opuesto. Los efectos suelen ser mayores en la infección tisular por helmintos.
- La genética del hospedador. Los genes determinan en gran parte la modulación del sistema inmune del hospedador. Los individuos genéticamente susceptibles a sufrir atopía tienen una mayor tendencia a desarrollar respuestas alérgicas a helmintos y a alérgenos no parasitarios, pudiendo ser más resistentes a la infección.
- El parásito.

Según muchos autores, el aumento de las enfermedades alérgicas en el mundo desarrollado está altamente relacionado con una disminución de la incidencia de procesos infecciosos parasitarios durante la infancia. La explicación inmunológica se apoya sobre los linfocitos T y las dos subpoblaciones conocidas como Th1 y Th2.

Cuando se produce una infección, en función del tipo de subpoblación que prolifera, se liberará un determinado perfil de citoquinas que polarizará la respuesta inmune del hospedador, de manera preferente, hacia un tipo de linfocitos u otro.

Estos autores defienden que las infecciones virales y bacterianas durante la infancia dirigen la maduración del sistema inmune hacia el perfil Th1, lo que contrarresta respuestas inmunitarias proalérgicas mediadas por linfocitos Th2. Por lo tanto, una débil maduración Th1 produciría una respuesta Th2 desenfrenada que podría estar

relacionada con un aumento de la incidencia de alergias <sup>15</sup>. Sin embargo, existen distintas observaciones que contradicen el postulado de estos autores.

En este trabajo se pretende estudiar la posible relación existente entre las infecciones parasitarias y el desarrollo de procesos de hipersensibilidad en seres humanos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos procedentes de varias fuentes. Se consultaron las bases de datos de publicaciones PubMed y UpToDate

A su vez también se realizó una búsqueda en numerosas revistas de importancia clínica a través de ScienceDirect y en un motor de búsqueda científica (Google Academic):

- The Journal of Allergy and Clinical Immunology
- Journal of Allergy
- Annals of Allergy, Asthma & Immunology
- The American Journal of Medicine
- Immunology and Allergy Clinics of North America
- Experimental Parasitology
- Trends in Immunology
- Trends in Parasitology
- Encyclopedia of Immunobiology
- Infection and Autoimmunity
- Immunity
- Clinical Microbiology and Infection

Se utilizaron como palabras clave en la búsqueda online: “parasites” “allergy”, “asthma”, “helminths”, “IgE”, “mast cells” e “histamine”.

Partiendo de una revisión con un total de 76 estudios <sup>16</sup>, con los datos de prevalencia y de número de participantes en los mismos se realizó un ajuste matemático. Este ajuste fue llevado a cabo con el fin de establecer una media ponderada que reflejase de forma proporcional el peso de cada uno de los 39 estudios. El peso de cada estudio lo dio el número de participantes respecto del total de

participantes de los 39 estudios. Una vez se establecieron las ponderaciones(nº P), en tanto por uno, para cada estudio se procedió a calcular:

- \* Número ponderado de participantes que aportaba cada estudio.
- \* Número ponderado de participantes con la característica de interés de cada estudio(infección parasitaria/urticaria).
- \* Número ponderado de participantes tratados con antiparasitarios.
- \* Número ponderado de participantes que refirieron mejoría en los síntomas de urticaria.

## RESULTADOS

Estudios	N Urticaria	Pond	N pond	n infectados (ni)	(ni) pond	% infectados	n tratados (nt)	nt pond	n éxitos (n)	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Colgecen et	369	0,057	21,143	117	6,703882	31,71	72	4,12546584	4	0,057	1,4	68	2015	Turkey
Misiriloglu et	31	0,005	0,149	0	0,000000	0,00		0	0	0,005			2013	Turkey
Isgik et al.	61	0,009	0,578	1	0,009472	1,64		0	0	0,009			2013	Turkey
Dilek et al.	49	0,008	0,373	19	0,144565	38,78	19	0,14456522	8	0,008	5,3	11	2012	Turkey
Hameed et al	36	0,006	0,201	24	0,134161	66,67	24	0,13416149	24	0,006	4,2	0	2011	Egypt
Gupta et al.	45	0,007	0,314	17	0,118789	37,78	5	0,03493789	5	0,007	20,0	0	2011	India
Sahiner et al	75	0,012	0,873	2	0,023292	2,67	2	0,02329193	0	0,012	50,0	2	2011	Turkey
Jirapongsan	94	0,015	1,372	5	0,072981	5,32	5	0,07298137	2	0,015	20,0	3	2010	Thailand
Kilic et al.	27	0,004	0,113	0	0,000000	0,00		0	0	0,004			2010	Turkey
Krupa Shank	150	0,023	3,494	5	0,116460	3,33		0	0	0,023			2010	India
Frezzolini et	57	0,009	0,505	43	0,380590	75,44	10	0,08850932	10	0,009	10,0	0	2010	Italy
Gregoriou et	2092	0,325	679,575	5	1,624224	0,24		0	0	0,325			2009	Greece
Dogruhan et	55	0,009	0,470	16	0,136646	29,09	13	0,11102484	7	0,009	7,7	6	2009	Turkey
Ferrer	200	0,031	6,211	13	0,403727	6,50		0	0	0,031			2009	Spain
Kulthanan et	407	0,063	25,722	3	0,189596	0,74	3	0,18959627	1	0,063	33,3	2	2007	Thailand
Silvares et al	116	0,018	2,080	6	0,108075	5,17		0	0	0,018			2007	Brazil
Godse	50	0,008	0,388	5	0,038820	10,00	5	0,03881988	0	0,008	20,0	5	2006	India
Buss et al.	215	0,033	7,178	0	0,000000	0,00		0	0	0,033			2006	Germany
Du Toit et al	39	0,006	0,236	1	0,006056	2,56	1	0,0060559	0	0,006	100,0	1	2006	South Africa
Salgado et al	32	0,005	0,159	16	0,079503	50,00	16	0,07950311	5	0,005	6,3	11	2005	Mexico
Sackesen et	6	0,001	0,010	0	0,000000	0,00		0	0	0,001			2004	Turkey
Nettis et al.	394	0,061	24,105	4	0,244720	1,02	4	0,2447205	4	0,061	25,0	0	2003	Italy
Bakos et al	48	0,007	0,358	0	0,000000	0,00		0	0	0,007			2003	Hungary
Kozel et al.	102	0,016	1,616	6	0,095031	5,88	6	0,09503106	0	0,016	16,7	6	2001	Netherlands
Pigatto and	348	0,054	18,805	22	1,188820	6,32		0	0	0,054			2000	Italy
Erei et al.	38	0,006	0,224	1	0,005901	2,63		0	0	0,006			2000	Turkey
Trachsel et	46	0,007	0,329	16	0,114286	34,78		0	0	0,007			1999	Switzerland
Khan and N	57	0,009	0,505	13	0,115062	22,81	13	0,11506211	8	0,009	7,7	5	1998	Pakistan
Wolfram et	51	0,008	0,404	33	0,261335	64,71	14	0,11086957	8	0,008	7,1	6	1995	France
Urhman et	136	0,021	2,872	0	0,000000	0,00		0	0	0,021			1995	Saudi Arabi
Zuberbier et	64	0,010	0,636	3	0,029814	4,69	3	0,02981365	0	0,010	33,3	3	1995	Germany
Ghosh et al	300	0,047	13,975	59	2,748447	19,67	48	2,23602484	9	0,047	2,1	39	1993	India
Volonakis et	189	0,029	5,547	7	0,205435	3,70	7	0,20543478	7	0,029	14,3	0	1992	Greece
Sibbald et	175	0,027	4,753	6	0,163043	3,43	6	0,16304348	1	0,027	16,7	5	1991	Canada
Tuchinda et	19	0,003	0,056	2	0,005901	10,53	2	0,00590062	2	0,003	50,0	0	1988	Thailand
Kauppinen	41	0,006	0,261	1	0,006366	2,44	1	0,00636646	1	0,006	100,0	0	1984	Finland
Harris et al	86	0,013	1,148	0	0,000000	0,00		0	0	0,013			1983	USA
Jacobson et	125	0,019	2,426	0	0,000000	0,00		0	0	0,019			1980	USA
Miller et al.	13	0,002	0,026	1	0,002019	7,69		0,56319876		0,002			1968	USA
<b>TOTAL</b>	<b>6440</b>			<b>472</b>			<b>279</b>		<b>106</b>			<b>173</b>		
<b>MEDIAS PON</b>	<b>829,20</b>				<b>15,48</b>			<b>8,82</b>		<b>1,000</b>	<b>11,33</b>			

De este conjunto total de estudios, llevados a cabo en diferentes países y en diferentes años, se seleccionaron 6440 pacientes con urticaria crónica (CU). En este grupo se detectó infección parasitaria en 472(7,33%). Para minimizar el error cometido por el aporte de una diferente cantidad de participantes por estudio, ya que la amplitud oscilaba desde los 8 a los 2029 pacientes, ponderamos el número de participantes de cada estudio. Realizando una media ponderada de cada uno de los siguientes parámetros: número de pacientes con CU, número de infectados, número de tratados y número de mejoras.

Para determinar si realmente dicha urticaria podría ser atribuible a la presencia de una infección parasitaria, se procedió al tratamiento de cierta población infectada (279 del subtotal de 472), para observar si la curación de la infección mejoraba los

síntomas de la CU, demostrando en ese caso relación causal, o por el contrario, si se trataba de dos sucesos independientes debidos únicamente a la casualidad. Este dato se muestra como porcentaje de éxitos (% Éxitos), que representa la proporción de participantes en los que mejoraron los síntomas de urticaria tras tatar la infección parasitaria.

Para afinar nuestros resultados, realizamos varias divisiones de los 39 estudios con el fin de obtener la mayor cantidad de información posible. Separamos los estudios en: estudios realizados en países de alta prevalencia de infección y estudios realizados en países de baja prevalencia de infección. Tras llevar a cabo esta separación en función de la prevalencia de infección parasitaria, y dando a los datos el mismo tratamiento ponderal, se procedió a analizar por separado cada uno de los dos conjuntos obteniéndose que:

Estudios	N Urticaria	Pond	N pond	n Infectad	(ni) pond	% Infectad	n tratados	nt pond	n éxitos (n	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Sackesen e	8	0,004	0,03109815	0	0	0,00		0		0			2004	Turkey
Tuchinda et	19	0,009	0,17541302	2	0,01846453	10,53	2	0,01846453	2	0,01846453	100,0	0	1986	Thailand
Kilic et al.	27	0,013	0,35422741	0	0	0,00		0		0			2010	Turkey
Misirlioglu e	31	0,015	0,46695821	0	0	0,00		0		0			2013	Turkey
Salgado et al	32	0,016	0,49757046	16	0,24878523	50,00	16	0,24878523	5	0,07774538	31,3	11	2005	México
Hameed et a	36	0,017	0,62973761	24	0,41982507	66,67	24	0,41982507	24	0,41982507	100,0	0	2011	Egypt
Erel et al.	38	0,018	0,70165209	1	0,01846453	2,63		0		0			2000	Turkey
Du Toit et al	39	0,019	0,73906706	1	0,01895044	2,56	1	0,01895044	0	0	0,0	1	2006	South Africa
Gupta et al.	45	0,022	0,98396501	17	0,37172012	37,78	5	0,10932945	5	0,10932945	100,0	0	2011	India
Dilek et al.	49	0,024	1,16666667	19	0,45238095	38,78	19	0,45238095	8	0,19047619	42,1	11	2012	Turkey
Godse	50	0,024	1,21477716	5	0,12147716	10,00	5	0,12147716	0	0	0,0	5	2006	India
Doğruman e	55	0,027	1,46987366	16	0,42759961	29,09	13	0,34742468	7	0,18707483	53,8	6	2009	Turkey
Khan and N	57	0,028	1,5787172	13	0,36005831	22,81	13	0,36005831	8	0,22157434	61,5	5	1998	Pakistan
Isik et al.	61	0,030	1,80806608	1	0,02964043	1,64		0		0			2013	Turkey
Sahiner et al	75	0,036	2,73323615	2	0,0728863	2,67	2	0,0728863	0	0	0,0	2	2011	Turkey
Jirapongsana	94	0,046	4,29348882	5	0,22837707	5,32	5	0,22837707	2	0,09135083	40,0	3	2010	Thailand
Silvares et al	116	0,056	6,53838678	6	0,33819242	5,17		0		0			2007	Brazil
Krupa Shank	150	0,073	10,9329446	5	0,36443149	3,33		0		0			2010	India
Ghosh et al	300	0,146	43,7317784	59	8,60058309	19,67	48	6,99708455	9	1,31195335	18,8	39	1993	India
Colgecen et	369	0,179	66,1618076	117	20,9781341	31,71	72	12,909621	4	0,71720117	5,6	68	2015	Turkey
Kulthanan et	407	0,198	80,4902818	3	0,59329446	0,74	3	0,59329446	1	0,19776482	33,3	2	2007	Thailand
<b>Total</b>	<b>2058</b>			<b>312</b>			<b>153</b>		<b>70</b>			<b>83</b>		
<b>Medias pond</b>			<b>226,699708</b>		<b>33,6632653</b>	<b>14,85</b>		<b>22,90</b>		<b>3,543</b>	<b>15,47</b>			

En países de alta prevalencia de infección parasitaria, la media de pacientes estudiados fue de 226,7 de entre los cuales una media de 33,66 (14,85%) presentaban una patología infecciosa. Dentro del grupo de infectados se trató a una media de 22,9 pacientes. El tratamiento antiparasitario mejoró los síntomas de CU en el 15,47% de los casos.

Estudios	N Urticaria	Pond	N pond	n Infectad	(ni) pond	% Infectad	n tratados	nt pond	n éxitos (n	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Miller et al.	13	0,00	0,04	1	0,0030	7,69		0		0			1988	USA
Kauppinen	41	0,01	0,38	1	0,0094	2,44	1	0,009356	1	0,009356	100,0	0	1984	Finland
Trachsel et	46	0,01	0,48	16	0,1680	34,78		0		0			1999	Switzerland
Bakos et al	48	0,01	0,53	0	0,0000	0,00		0		0			2003	Hungary
Wolfram et	51	0,01	0,59	33	0,3841	64,71	14	0,162939	8	0,093108	57,1	6	1996	France
Frezzolini et	57	0,01	0,74	43	0,5593	75,44	10	0,130078	10	0,130078	100,0	0	2010	Italy
Zuberbier e	64	0,01	0,93	3	0,0438	4,69	3	0,043816	0	0	0,0	3	1995	Germany
Harris et al.	86	0,02	1,69	0	0,0000	0,00		0		0			1983	USA
Kozel et al.	102	0,02	2,37	6	0,1397	5,88	6	0,139662	0	0		6	2001	Netherlands
Jacobson e	125	0,03	3,57	0	0,0000	0,00		0		0			1980	USA
Uthman et	136	0,03	4,22	0	0,0000	0,00		0		0			1995	Saudi Arabia
Sibbald et	175	0,04	6,99	6	0,2396	3,43	6	0,239617	1	0,039936	16,7	5	1991	Canada
Volonakis e	189	0,04	8,15	7	0,3019	3,70	7	0,301917	7	0,301917	100,0	0	1992	Greece
Ferrer	200	0,05	9,13	13	0,5933	6,50		0		0			2009	Spain
Buss et al.	215	0,05	10,55	0	0,0000	0,00		0		0			2006	Germany
Pigatto and	348	0,08	27,64	22	1,7471	6,32		0		0			2000	Italy
Nettis et al.	394	0,09	35,43	4	0,3597	1,02	4	0,359653	4	0,359653	100,0	0	2003	Italy
Gregoriou et	2092	0,48	998,74	5	2,3870	0,24		0		0			2009	Greece
Total	4382			160			51		31					
Medias pond			1112,17		6,9359	0,62	1,38703788		0,93	67,34	20			

En países de baja prevalencia de infección parasitaria, el número medio de sujetos estudiados fue 1112,17, de los cuales 6,93 (0,62%) presentaban una patología parasitaria. Se trató a 1,39 pacientes la infección parasitaria viéndose que, el tratamiento de las parasitosis mejoraba la sintomatología de la CU en un 67,34% de los casos.

Para apreciar diferencias temporales en el comportamiento de esta comorbilidad se realizó una división temporal de los estudios; tanto en el grupo de estudios realizados en países de alta prevalencia, como en el de aquellos hechos en países de baja prevalencia. Se consideraron como países de alta prevalencia: Tailandia, India, Pakistán, Turquía, México, Sudáfrica, Brasil y Egipto. Y de baja prevalencia: USA, Finlandia, Canadá, Grecia, Alemania, Arabia Saudí, Francia, Suiza, Italia, Países Bajos, Hungría y España.

### Grupo de alta prevalencia

Se dividieron el conjunto de estudios en: estudios llevados a cabo antes de 2009 y estudios elaborados en años posteriores a 2009 hasta la actualidad.

#### - Antes de 2009

Estudios	N Urticaria	Pond	N pond	n Infectad	(ni) pond	% Infectad	n tratados	nt pond	n éxitos (n	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Tuchinda et	19	0,017	0,322	2	0,034	10,53	2	0,034	2	0,034	100,0	0	1986	Thailand
Ghosh et al	300	0,268	80,285	59	15,789	19,67	48	12,846	9	2,409	18,8	39	1993	India
Khan and M	57	0,051	2,898	13	0,661	22,81	13	0,661	8	0,407	61,5	5	1998	Pakistan
Erel et al.	38	0,034	1,288	1	0,034	2,63		0,000		0,000			2000	Turkey
Sackesen e	8	0,007	0,057	0	0,000	0,00		0,000		0,000			2004	Turkey
Salgado et al	32	0,029	0,913	16	0,457	50,00	16	0,457	5	0,143	31,3	11	2005	México
Du Toit et al.	39	0,035	1,357	1	0,035	2,56	1	0,035	0	0,000	0,0	1	2006	South Africa
Godse	50	0,045	2,230	5	0,223	10,00	5	0,223	0	0,000	0,0	5	2006	India
Silvares et al	116	0,103	12,004	6	0,621	5,17		0,000		0,000			2007	Brazil
Kulthanan et	407	0,363	147,769	3	1,089	0,74	3	1,089	1	0,363	33,3	2	2007	Thailand
Dogruman e	55	0,049	2,698	16	0,785	29,09	13	0,638	7	0,343	53,8	6	2009	Turkey
Total	1121			122			101		32			69		
Media pond			251,822		19,728	7,83		15,98		3,70	23,1			

En este grupo el número de pacientes fue de 251,82, de entre los cuales 19,73 presentaban IP (7,83%). Dentro del grupo de infectados por parásitos se trató a 15,98



pacientes, de entre los cuales 3,7 refirieron mejoras en la CU. Esto representó el 23,1% del total de tratados

### - Después de 2009

Estudios	N Urticaria	Pond	N pond	n Infectad	(ni) pond	% Infectad	n tratados	nt pond	n éxitos (n	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Kilic et al.	27	0,029	0,778	0	0,000	0,00		0,000		0,000			2010	Turkey
Jirapongsani	94	0,100	9,430	5	0,502	5,32	5	0,502	2	0,201	40,0	3	2010	Thailand
Krupa Shank	150	0,160	24,013	5	0,800	3,33		0,000		0,000			2010	India
Hameed et al.	36	0,038	1,383	24	0,922	66,67	24	0,922	24	0,922	100,0	0	2011	Egypt
Gupta et al.	45	0,048	2,161	17	0,816	37,78	5	0,240	5	0,240	100,0	0	2011	India
Sahiner et al.	75	0,080	6,003	2	0,160	2,67	2	0,160	0	0,000	0,0	2	2011	Turkey
Dilek et al.	49	0,052	2,562	19	0,994	38,78	19	0,994	8	0,418	42,1	11	2012	Turkey
Misirlioglu e	31	0,033	1,026	0	0,000	0,00		0,000		0,000			2013	Turkey
Isik et al.	61	0,065	3,971	1	0,065	1,64		0,000		0,000			2013	Turkey
Colgecen et	369	0,394	145,316	117	46,076	31,71	72	28,354	4	1,575	5,6	68	2015	Turkey
<b>Total</b>	<b>937</b>			<b>190</b>			<b>127</b>		<b>43</b>			<b>84</b>		
<b>Media pond</b>			<b>196,644</b>		<b>50,335</b>	<b>25,60</b>		<b>31,17</b>		<b>3,36</b>	<b>10,8</b>			

El número total de pacientes fue 196,64, de entre los cuales 50,34 (25,6%) presentaban infección parasitaria. Dentro del grupo de infectados se trató a 31,17 pacientes, y del total de tratados, el 10,8% refirió mejoras en la sintomatología de la CU.

### Grupo de baja prevalencia

Se dividieron el conjunto de estudios en: estudios llevados a cabo antes del año 2000 y estudios posteriores al 2000.

### - Antes del año 2000

Estudios	N Urticaria	Pond	N pond	n Infectad	(ni) pond	% Infectad	n tratados	nt pond	n éxitos (n	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Miller et al.	13	0,01	0,18	1	0,014	7,69		0		0			1968	USA
Jacobson et	125	0,13	16,87	0	0,000	0,00		0		0			1980	USA
Harris et al.	86	0,09	7,99	0	0,000	0,00		0		0			1983	USA
Kauppinen	41	0,04	1,82	1	0,044	2,44	1	0,044276	1	0,044276	100,0	0	1984	Finland
Sibbald et al.	175	0,19	33,07	6	1,134	3,43	6	1,133909	1	0,188985	16,7	5	1991	Canada
Volonakis et	189	0,20	38,58	7	1,429	3,70	7	1,428726	7	1,428726	100,0	0	1992	Greece
Zuberbier et	64	0,07	4,42	3	0,207	4,69	3	0,207343	0	0	0,0	3	1995	Germany
Uthman et al.	136	0,15	19,97	0	0,000	0,00		0		0			1995	Saudi Arabia
Wolfrom et	51	0,06	2,81	33	1,817	64,71	14	0,771058	8	0,440605	57,1	6	1996	France
Trachsel et	46	0,05	2,29	16	0,795	34,78		0		0			1999	Switzerland
<b>Total</b>	<b>926</b>			<b>67</b>			<b>31</b>		<b>17</b>			<b>14</b>		
<b>Media pond</b>			<b>128,00</b>		<b>5,441</b>	<b>4,25</b>		<b>3,59</b>		<b>2,10</b>	<b>58,64</b>			

En este grupo el número de pacientes fue de 128,00, de entre los cuales 5,4 (4,25%) estaban infectados. De estos 128 pacientes se trató a 3,59, de entre los cuales el 58,64% experimentaron mejoras en la CU.

### - Después del año 2000

Estudios	N Urticaria	Pond	N pond	n Infectad	(ni) pond	% Infectad	n tratados	nt pond	n éxitos (n	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Pigatto and	348	0,26	88,79	22	5,613	6,32		0		0			2000	Italy
Kozel et al.	102	0,07	7,63	6	0,449	5,88	6	0,44868	0	0		6	2001	Netherlands
Bakos et al.	48	0,04	1,69	0	0,000	0,00		0		0			2003	Hungary
Nettis et al.	394	0,29	113,81	4	1,155	1,02	4	1,155425	4	1,15542522	100,0	0	2003	Italy
Buss et al.	215	0,16	33,89	0	0,000	0,00		0		0			2006	Germany
Ferrer	200	0,15	29,33	13	1,906	6,50		0		0			2009	Spain
Frezzaolini et	57	0,04	2,38	43	1,797	75,44	10	0,417889	10	0,41788856	100,0	0	2010	Italy
<b>Total</b>	<b>1364</b>			<b>88</b>			<b>20</b>		<b>14</b>			<b>6</b>		
<b>Media pond</b>			<b>277,51</b>		<b>10,920</b>	<b>3,94</b>		<b>2,02</b>		<b>1,57</b>	<b>77,81</b>			

El número de pacientes fue de 277,51, entre ellos se diagnosticaron 10,92 (3,94%) pacientes infectados. Se trató a 2,02 pacientes y el 77,81% refirieron mejoras en la CU. Los parásitos más frecuentemente encontrados en los estudios revisados fueron:

Parásito	N pacientes	% Parasito
<i>Blastocystis hominis</i>	160	34,78
<i>Anisakis simplex a</i>	104	22,61
<i>Giardia spp.</i>	83	18,04
<i>Entamoeba spp.</i>	38	8,26
<i>Toxocara canis</i>	33	7,17
<i>Ascaris lumbricoides</i>	27	5,87
<i>Enterobius vermicularis</i>	4	0,87
<i>Ancylostoma duodenale</i>	3	0,65
<i>Taenia spp.</i>	3	0,65
<i>Trichuris trichiura</i>	3	0,65
<i>Dientamoeba fragilis</i>	1	0,22
<i>Necator americanus</i>	1	0,22
<b>Total</b>	<b>460</b>	

Siguiendo el mismo esquema de tratamiento ponderal se evaluó esta comorbilidad desde el punto de vista opuesto en varios estudios. En este caso, todos los participantes del estudio presentan una infección parasitaria, y el objetivo es ver cuántos de ellos desarrollan procesos de urticaria.

Estudios	Parásito	N Infectados	Pond	N pond	n urticaria	(nu) pond	% Urticaria	n tratados	nt pond	n éxitos	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Grove	SS	44	0,020	0,895	29	0,590	65,9		0		0			1980	Australia
Paludo et al.	TC	130	0,060	7,817	8	0,481	6,2		0		0			2007	Brazil
Figueiredo et al.	TC	208	0,096	20,011	2	0,192	1,0	2	0,192414431	2	0,192414431	100	0	2005	Brazilia
Khieu et al.	SS	21	0,010	0,204	14	0,136	66,7	14	0,135985199	11	0,106845513	78,6	3	2013	Cambodia
Almannoni et al.	GL	114	0,053	6,011	36	1,898	31,6	36	1,898242368	36	1,898242368	100	0	2008	Cuba
Escobedo et al.	GL	170	0,079	13,367	5	0,393	2,9		0		0			2011	Cuba
Massoud et al.	SS	24	0,011	0,266	1	0,011	4,2	1	0,011100833		0		1	2006	Egypt
Bálint et al.	BH	80	0,037	2,960	5	0,185	6,3	5	0,185013876	5	0,185013876	100	0	2014	Hungary
Orlona et al.	EG	98	0,045	4,442	31	1,405	31,6		0		0			2001	Italy
Qualizza et al.	TC	240	0,111	26,642	36	3,996	15,0		0		0			2011	Italy
Chai et al.	GS	38	0,018	0,668	12	0,211	31,6	12	0,210915819	12	0,210915819	100	0	2003	Korea
Barahona Rondón et al.	BH	74	0,034	2,533	12	0,411	16,2		0		0			2003	Peru
Herrera et al.	SS	50	0,023	1,156	16	0,370	32,0		0		0			2006	Peru
Sanchez et al.	PRO	549	0,254	139,408	44	11,173	8,0		0		0			2012	RD
Varga et al.	GL, AL	55	0,025	1,399	15	0,382	27,3	15	0,381591119	15	0,381591119	100	0	2001	Romania
Pattison et al.	SS	13	0,006	0,078	4	0,024	30,8	4	0,024051804	4	0,024051804	100	0	2008	Solomon Islands
Gracia-Bara et al.	AS	17	0,008	0,134	11	0,086	64,7	9	0,070767808	9	0,070767808	100	0	2001	Spain
Trabelsi et al.	BH	237	0,110	25,980	15	1,644	6,3		0		0			2010	Tunis
<b>Total</b>		<b>2162</b>			<b>296</b>			<b>98</b>		<b>94</b>			<b>4</b>		
<b>Media pond</b>				<b>253,973</b>		<b>23,590</b>	<b>9,3</b>		<b>3,11008326</b>		<b>3,069842738</b>	<b>98,71</b>			

Se seleccionaron 253,97 pacientes con parasitosis procedentes de 18 estudios diferentes. De entre los cuales 23,59 (9,3%), presentaban urticaria, CU incluida. Se trató a 3,10, refiriendo mejora en la urticaria 3,07 pacientes, el 98,71%.

Separando estos estudios en función de la prevalencia del país dónde se realizó encontramos que:

Estudios	Parásito	N Infectados	Pond	N pond	n urticaria	(nu) pond	% Urticaria	n tratados	nt pond	n éxitos	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Paludo et al.	TC	130	0,082	10,629	8	0,654	6,2		0		0			2007	Brazil
Figueiredo et al.	TC	208	0,131	27,210	2	0,262	1,0	2	0,26163522	2	0,26163522	100	0	2005	Brazil
Khieu et al.	SS	21	0,013	0,277	14	0,185	66,7	14	0,18490566	11	0,145283019	78,6	3	2013	Cambodia
Almannoni et al.	GL	114	0,072	8,174	36	2,581	31,6	36	2,581132075	36	2,581132075	100	0	2008	Cuba
Escobedo et al.	GL	170	0,107	18,176	5	0,535	2,9		0		0			2011	Cuba
Massoud et al.	SS	24	0,015	0,362	1	0,015	4,2	1	0,01509434		0		1	2006	Egypt
Barahona Rondón et al.	BH	74	0,047	3,444	12	0,558	16,2		0		0			2003	Peru
Herrera et al.	SS	50	0,031	1,572	16	0,503	32,0		0		0			2006	Peru
Sanchez et al.	PRO	549	0,345	189,560	44	15,192	8,0		0		0			2012	RD
Pattison et al.	SS	13	0,008	0,106	4	0,033	30,8	4	0,0327044	4	0,032704403	100	0	2008	Solomon Islands
Trabelsi et al.	BH	237	0,149	35,326	15	2,236	6,3		0		0			2010	Tunis
<b>Total</b>		<b>1590</b>			<b>157</b>			<b>57</b>		<b>53</b>			<b>4</b>		
<b>Media pond</b>				<b>294,838</b>		<b>22,754</b>	<b>7,7</b>		<b>3,075</b>		<b>3,021</b>	<b>98,221</b>			

En países de alta prevalencia, de un total de 294,84 pacientes infectados el porcentaje de urticaria entre los mismos fue de 7,7%. Se trató a 3,08 mejorando 3,02 (98,22%).

Estudios	Parásito	N infectado	Pond	N pond	n urticaria	(nu) pond	% Urticaria	n tratados	nt pond	n éxitos	ne pond	% Éxitos	n fracasos	Año	País
Varga et al.	GL AL	55	0,096	5,288	15	1,442	27,3	15	1,442	15	1,442	100	0	2001	Romania
Grove	SS	44	0,077	3,385	29	2,231	65,9		0,000		0,000			1980	Australia
Bálint et al.	BH	80	0,140	11,189	5	0,699	6,3	5	0,699	5	0,699	100	0	2014	Hungary
Ortona et al.	EG	98	0,171	16,790	31	5,311	31,6		0,000		0,000			2001	Italy
Qualizza et al.	TC	240	0,420	100,699	36	15,105	15,0		0,000		0,000			2011	Italy
Chai et al.	GS	38	0,066	2,524	12	0,797	31,6	12	0,797	12	0,797	100	0	2003	Korea
Gracia-Bara et al.	AS	17	0,030	0,505	11	0,327	64,7	9	0,267	9	0,267		0	2001	Spain
<b>Total</b>		572			139			41					0		
<b>Media pond</b>				140,381		25,913	18,5		3,206		3,206	100			

En países de baja prevalencia, de un total de 140,38 individuos infectos, el porcentaje de pacientes con urticaria fue del 18,5%. Se trató a 3,2 y mejoraron todos (100%).

Para evaluar el grado de asociación entre parasitosis y alergia, se recopilamos 10 estudios experimentales de casos y controles. En los casos se eligió a pacientes con urticaria y los controles fueron personas sin urticaria.

Los casos se separaron en dos grupos: casos con infección parasitaria y casos sin infección parasitaria.

Los controles se separaron de la misma manera: controles con infección parasitaria y controles sin infección parasitaria.

Se obtuvieron los siguientes resultados.

Estudios	Forma de urticaria	N Urticaria (N)	Pond	N pond	n infectados (ni)	ni pond	n sanos (ns)	ns pond	N no urticaria (N)	Pond	Nnu pond	n infectado (ni)	ni pond	n sanos (ns)	ns pond	ODDS	Ra %
Casero et al.	CU	21	0,02	0,52	18	0,44	3	0,07	21	0,02	0,52	1	0,02	20	0,50	120	99,17
Ventura et al.	CU	213	0,25	53,31	106	26,53	107	26,78	187	0,22	41,24	30	6,62	157	34,62	5,18	80,71
Dilek et al.	CSU	49	0,06	2,82	19	1,09	30	1,73	36	0,04	1,53	4	0,17	32	1,36	5,07	80,26
Hameed et al.	Urticaria	54	0,06	3,43	33	2,09	21	1,33	50	0,06	2,95	4	0,24	46	2,71	18,07	94,47
Karaman et al.	Urticaria	132	0,16	20,47	26	4,03	106	16,44	36	0,04	1,53	1	0,04	35	1,49	8,58	88,35
Bellanger et al.	CU	84	0,10	8,29	36	3,55	48	4,74	84	0,10	8,32	20	1,98	64	6,34	2,4	58,33
Frezzolini et al.	CSU	57	0,07	3,82	43	2,88	14	0,94	42	0,05	2,08	4	0,20	38	1,88	29,18	96,57
Demirci et al.	CU	62	0,07	4,52	9	0,66	53	3,86	62	0,07	4,53	1	0,07	61	4,46	10,36	90,35
Humbert et al.	Urticaria	128	0,15	19,25	25	3,76	103	15,49	249	0,29	73,11	30	8,81	219	64,31	1,77	43,36
Wolfom et al.	CSU	51	0,06	3,06	33	1,98	18	1,08	81	0,10	7,74	17	1,62	64	6,11	6,90	85,51
<b>TOTAL</b>		851			348		503		848			112		736		4,55	78,00
<b>MEDIA</b>				119,49		47,02		72,47			143,55		19,77		123,77	4,06	75,38

## Casos

El número total de casos fue 119,5, de los cuales 47,02 presentaban una infección parasitaria y 72,48 no la presentaban.

## Controles

El número total de controles fue de 143,55, de los cuales 19,77 presentaban una infección parasitaria y 123,78 no la presentaban.

Se obtuvo un odds ratio medio de 4.06 y un riesgo atribuible porcentual medio de 75,38%.

## DISCUSIÓN

### Infección parasitaria en CU

En este caso se parte de una **población total con CU** y se extrae una **subpoblación con infección parasitaria**.

**Los éxitos** representan a las personas que les mejora la CU tras tratar la infección parasitaria.

Según los datos aportados en los resultados, podemos apreciar determinadas diferencias entre los distintos estudios. En la totalidad de estudios analizados, donde todos los pacientes presentaban CU, se vio que la media de pacientes infectados por estudio fue del 1,87% de los participantes y la media de éxitos por estudio fue del 12,10% del grupo de infectados.

La forma de ver la relación entre la infección y la CU fue a través del tratamiento de la parasitosis. Cuando la infección es tratada caben dos posibilidades: una mejora de los síntomas cutáneos o la no mejora. En el caso de mejora, se podría decir que parte de los síntomas cutáneos estaban relacionados con la presencia del parásito, y cuando éste es eliminado, remiten.

En los países de baja prevalencia el porcentaje de infectados es pequeño, el 0,62%; mientras que en países de alta prevalencia es del 14,85%.

La diferencia en el porcentaje de infectados se explica por las distintas prevalencias de infecciones en los países, ya que estamos comparando el primer mundo con el segundo o tercer mundo, y eso se ve reflejado en los datos.

Por lo general las zonas de alta prevalencia las constituyen países de clima predominantemente tropical, con un menor índice de desarrollo, condiciones socio-sanitarias más precarias y medidas higiénicas relativamente deficientes. Estos factores promueven mucho más la proliferación de enfermedades parasitarias<sup>17</sup>.

Por el contrario los países de baja prevalencia, salvo excepciones como Arabia Saudí, están constituidos por estados del hemisferio norte, con climas más templados y condiciones higiénicas y socio-sanitarias acordes a un mayor nivel de riqueza y desarrollo lo que impide en un mayor grado la proliferación de procesos infecciosos parasitarios<sup>18</sup>.

En zonas de alta prevalencia, el porcentaje de éxitos de tratamiento fue del 15,47%; mientras que en las de baja prevalencia supuso un 67,34%. Esta diferencia nos

transmite que en el mundo desarrollado la CU podría estar más relacionada con las infecciones parasitarias. Este hecho podría deberse a que, en países subdesarrollados, los procesos parasitarios tienen una distribución más endémica, se cronifican y comienzan a una edad más temprana; mientras que en países de baja prevalencia el grueso de las infecciones las constituyen infecciones agudas y periódicas<sup>19</sup>.

Además se ha de tener en cuenta que en la infección crónica existe una co-evolución parásito-hospedador que puede durar décadas, tiempo suficiente para que el agente infeccioso produzca una modulación de la respuesta inmunitaria. Éste la modula con el fin de disminuir la respuesta alérgica-inflamatoria en el hospedador, para así aumentar su supervivencia.

Por otro lado, en una infección aguda, el parásito y el hospedador no co-evolucionan apenas, y en el proceso infectivo agudo se establece una respuesta alérgica-inflamatoria para expulsar al parásito. Éste tipo de respuesta, aguda y menos modulada por el parásito, provoca la aparición de síntomas cutáneos alérgicos que remiten cuando la parasitosis es tratada.

A fin de apreciar posibles cambios en el comportamiento de esta comorbilidad a lo largo de los años, separamos los estudios en dos grupos.

#### **-Grupo de alta prevalencia**

Separamos estos estudios en: antes del 2009 y después del 2009.

**1986-2009:** el porcentaje de infección fue del 7,83% con un éxito en el tratamiento de un 23,1%.

**2010-2015:** el porcentaje de infección fue del 25,60% con un éxito de tratamiento del 10,8%.

Estos datos sugieren que han aumentado las causas de urticaria no asociadas a parasitosis. La diferencia en la prevalencia podría deberse a las mejoras en las técnicas de diagnóstico.

#### **-Grupo de baja prevalencia**

Separamos los estudios en: antes y después del año 2000.

**1968-1999:** el porcentaje de infección fue del 4,25% con un éxito de tratamiento del 58,64%.

**2000-2010:** el porcentaje de infección fue del 3,94% con un éxito de tratamiento del 77,81%.

En este caso la prevalencia parece haber disminuido, posiblemente por la mejora en los tratamientos y las condiciones higiénico-sanitarias en el mundo desarrollado. Sin embargo, parece que ha aumentado el número de urticarias asociadas a parasitosis.

### **Urticarias en pacientes con infección parasitaria**

En este caso se parte de una **población total con infección parasitaria** y se extrae una **subpoblación con urticaria**.

**Los éxitos** representan a las personas que les mejora la CU tras tratar la infección parasitaria.

Se analizaron 18 estudios. En la totalidad de estudios analizados todos los pacientes presentaban infección parasitaria. Se apreció que la media de pacientes con urticaria por estudio fue del 9,3%; y la media de éxitos por estudio fue del 98,71% del grupo de gente con urticaria. Esto significa que casi la totalidad de las urticarias dentro del grupo de infectados se debían a la infección parasitaria ya que, tras tratar la infección el 98,71% mejoraban sus síntomas cutáneos.

De igual manera, se procedió a separar los estudios en función de la prevalencia de infección del país en el que se realizaron observándose que:

En países de alta prevalencia, el 7,7% de los infectados sufrieron de urticaria; mientras que en los de baja prevalencia fueron el 18,5%. En ambos casos el porcentaje de éxito fue cercano al 100%, lo que confirma que casi la totalidad de las urticarias se debían al proceso infeccioso. Esto corrobora que en países subdesarrollados hay una menor incidencia de urticarias asociadas a parasitosis.

Con el fin de establecer medidas epidemiológicas de asociación se seleccionaron 10 estudios, todos ellos siguieron el modelo de casos y controles. Los casos, compuestos por pacientes con diferentes formas de urticaria y los controles eran sujetos sin urticaria. Se obtuvo un valor medio de ODDS ratio de 4,06 y un riesgo atribuible porcentual (Ra%) de 75,38% lo que indica que el 75% de las urticarias de este estudio fueron debidas a parasitosis, constituyendo la infección parasitaria un factor de riesgo para el desarrollo de problemas dérmicos.

En definitiva, y a la vista de los datos estudiados estamos de acuerdo con la sugerencia de muchos autores que sostienen que las infecciones en zonas no endémicas de parásitos, donde la higiene y la sanidad son elevadas y se producen pocos contagios, la que aquellas toman un curso agudo, que está altamente relacionado con el padecimiento de fenómenos alérgicos.

Existen distintos mecanismos inmunológicos para explicar cómo una parasitosis puede desencadenar la urticaria<sup>20,21</sup>. Numerosos estudios sugieren que el desarrollo de urticaria, en cualquier caso, se debe a una degranulación de mastocitos, con la liberación de diversas sustancias como la histamina. Esta molécula, interactúa con el receptor H1 de los capilares existentes en la piel, causando vasodilatación y extravasación de fluido en la dermis, lo que provoca la formación de edema y el desarrollo de urticaria<sup>22</sup>. Esta degranulación puede producirse a través de diferentes vías:

- A través de IgE específica, un anticuerpo liberado en grandes cantidades por las células plasmáticas contra un antígeno determinado de un parásito. Esta IgE se une a los receptores de alta afinidad localizados en la superficie de mastocitos, “sensibilizándolo” y produciéndose la degranulación cuando entra en contacto con el antígeno. Antiguamente, se pensaba que este mecanismo jugaba un papel clave en la expulsión del parásito<sup>23,24</sup>. Se conoce que ciertos helmintos como *Toxocara* y *Fasciola* y ciertos protozoos, como *Blastocystis* y *Giardia* estimulan la producción de altos niveles de IgE contra sus propios antígenos. En ciertos estudios, se detectaron niveles elevados de IgE específica contra *Anisakis simplex* en pacientes con CU y anafilaxis. En otro estudio, se encontró que los niños seropositivos para *Toxocara canis* con CU presentaban niveles superiores de IgE que los sujetos sanos, pudiéndose asociar la IgE elevada a los síntomas de urticaria<sup>25</sup>. Mahmoud et al encontraron que los pacientes con niveles elevados de IgE anti*giardia* e IL-6 se asociaban a sujetos con giardiasis y urticaria en comparación con sujetos sanos y sujetos con *Giardia* sin urticaria<sup>26</sup>. Todas estas pruebas arrojan la idea de que la IgE antiparasitaria podría contribuir al desarrollo de urticaria en pacientes con infecciones parasitarias, a pesar de que el mecanismo exacto aún permanece desconocido. Una posible hipótesis sugiere que podría existir cierta reactividad cruzada entre antígenos

humanos y antígenos parasitarios, como el descubierto entre el antígeno OV1CF de *Onchocerca volvulus* y la queratina humana<sup>27</sup>.

- Otra hipótesis sugiere que ciertas citoquinas Th2 producidas durante la infección podrían contribuir a la activación de los mastocitos. Los productos de secreción del parásito, así como el daño tisular ocasionado durante la penetración del mismo aumentan la producción de “alarminas” (citoquinas iniciadoras de resp Th2), IL-33, IL-25 Y TSLP<sup>28,29</sup>. La IL-33 se une al receptor STL2 de mastocitos (64) induciendo su degranulación en ausencia de antígeno<sup>30,31,32</sup>. La TSLP los activa por mecanismos innatos independientes de la producción de anticuerpos. La IL-25 es el principal iniciador de la tormenta de citoquinas Th2, además de participar en la angiogénesis, teniendo por ello un papel importante en la formación del edema y el desarrollo de CU<sup>33,34,35</sup>. Ciertos estudios mostraron un aumento de estas citoquinas en la piel lesionada por la CU en comparación con la piel no lesionada, así como en sujetos sanos sugiriendo un posible relación entre estas citoquinas y el desarrollo de urticaria<sup>36</sup>.
- Los eosinófilos también están implicados en la protección del hospedador frente a la entrada de helmintos demostrándose su contribución al desarrollo de urticaria al observarse un gran número de estas células en las pieles lesionadas con CU. Estas células también pueden inducir la degranulación de mastocitos y basófilos por medio de la liberación de diversas sustancias, como la MBP<sup>37 38</sup>. Se observó la presencia de eosinofilia en sangre periférica y tejidos tanto en pacientes con parasitosis como en pacientes con parasitosis y CU<sup>39,40</sup><sup>41</sup>. El reclutamiento de eosinófilos a la piel parece estar mediado por quimiotaxinas. El reclutamiento mediado por eotaxina e IL-4 se observó, tanto en infecciones helmínticas como en procesos alérgicos<sup>42</sup>.
- Otro posible mecanismo de activación de mastocitos es la activación del sistema de coagulación mediado por eosinófilos en sujetos con IP y CU. En pacientes con CU la activación de eosinófilos por inmunocomplejos y citoquinas como IL-5 y TNF-alfa aumentaban la expresión del factor tisular, un activador de la cascada de coagulación, desarrollándose, en última instancia, la trombina.



La trombina interactúa con receptores PAR de mastocitos induciendo su degranulación<sup>43</sup>. El factor tisular, se observó en lesiones de urticaria<sup>44</sup>.

- A través de la formación de inmunocomplejos, los parásitos pueden activar el sistema del complemento, generándose la molécula C5a, una potente anafilotoxina que induce la degranulación de mastocitos a través de su interacción con su receptor C5aR<sup>45,46</sup>.

## **CONCLUSIONES**

- 1- En los países desarrollados existen menos infecciones parasitarias entre los pacientes con urticaria crónica que en los países subdesarrollados.
- 2- El tratamiento antiparasitario mejora los síntomas de urticaria en mayor proporción de pacientes en los países desarrollados (66%) frente al 15% en los países subdesarrollados.
- 3- En los últimos años se observa un incremento de urticarias no relacionadas con infecciones parasitarias en países subdesarrollados, mientras que en los países desarrollados la mayoría de las urticarias son debidas a la presencia de las infecciones mencionadas.
- 4- La presencia de urticaria en pacientes con infecciones parasitarias es mas habitual en los países desarrollados que en los países subdesarrollados.
- 5- Mediante el cálculo de un odds ratio medio se obtiene que el 75% de los casos de urticaria son estadísticamente atribuibles a la presencia de infección parasitaria, constituyendo por tanto un factor de riesgo

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Anthony, R. M., Rutitzky, L. I., Urban, J. F., Stadecker, M. J. & Gause, W. C. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat. Rev. Immunol.* **7**, 975–87 (2007).
- <sup>2</sup> Maizels, R. M. Parasite immunomodulation and polymorphisms of the immune system. *J. Biol.* **8**, 62 (2009).
- <sup>3</sup> Alcântara-Neves, N. M. *et al.* Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. *BMC Res. Notes* **7**, 817 (2014).
- <sup>4</sup> Bell, R. G. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum. *Immunol. Cell Biol.* **74**, 337–345 (1996).
- <sup>5</sup> Bragagnoli, G. & Silva, M. T. N. *Ascaris lumbricoides* infection and parasite load are associated with asthma in children. *J. Infect. Dev. Ctries.* **8**, 891–897 (2014).
- <sup>6</sup> Cooper, P. J. Interactions between helminth parasites and allergy. *Curr. opinion in allergy and clin. Immunol.* **9**, 29–37 (2009).
- <sup>7</sup> Hagel, I. *et al.* Modulation of the allergic reactivity of slum children by helminthic infection. *Parasite Immunol* **15**, 311–315 (1993).
- <sup>8</sup> Lynch, N. R., Goldblatt, J. & Le Souëf, P. N. Parasite infections and the risk of asthma and atopy. *Thorax* **54**, 659–660 (1999).
- <sup>9</sup> Wong, G. W. K. & Chow, C. M. Childhood asthma epidemiology: Insights from comparative studies of rural and urban populations. *Pediatric Pulmonol.* **43**, 107–116 (2008).
- <sup>10</sup> Turner, K. J., Dowse, G. K., Stewart, G. A. & Alpers, M. P. Studies on bronchial hyperreactivity, allergic responsiveness, and asthma in rural and urban children of the highlands of Papua New Guinea. *J. Allergy Clin. Immunol.* **77**, 558–566 (1986).
- <sup>11</sup> Smits, H. H., Everts, B., Hartgers, F. C. & Yazdanbakhsh, M. Chronic helminth infections protect against allergic diseases by active regulatory processes. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **10**, 3–12 (2010).
- <sup>12</sup> Zaia, M. G. *et al.* *Toxocara canis* and the allergic process. *Mem. do Instituto Oswaldo Cruz* **110**, 726–731 (2015).
- <sup>13</sup> Leonardi-Bee, J., Pritchard, D. & Britton, J. Asthma and current intestinal parasite infection: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 514–523 (2006).
- <sup>14</sup> George, S. & De, L. Can intestinal helminth infections ( geohelminths ) affect the development and expression of asthma and allergic disease. *Clin. Experim. Immunol.* **128**, 398–404 (2002).
- <sup>15</sup> Gale, E. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* **45**, 588–594 (2002).
- <sup>16</sup> Kolkhir, P., Balakirski, G., Merk, H. F., Olisova, O. & Maurer, M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites - A systematic review. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **71**, 308–322 (2016).
- <sup>17</sup> Hawlader, M. D. H. *et al.* *Ascaris lumbricoides* Infection as a Risk Factor for Asthma and Atopy in Rural Bangladeshi Children. *Trop. Med. Health* **42**, 77–85 (2014).
- <sup>18</sup> D. W. T. Crompton. "How Much Human Helminthiasis Is There in the World?" *J. Parasitol.* 85, no. 3 (1999): 397-403.

- 
- <sup>19</sup> Woolcock, A. J. & Sedgwick, C. J. Allergic Status of Children in an Indonesian Village \*. 7–12 (2006).
- <sup>20</sup> Mukai, K., Tsai, M., Starkl, P., Marichal, T. & Galli, S. J. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin. Immunopathol.* (2016). doi:10.1007/s00281-016-0565-1
- <sup>21</sup> Caraballo, L., Acevedo, N. & Buendía, E. Human Ascariasis Increases the Allergic Response and Allergic Symptoms. *Curr. Trop. Med. Reports* **2**, 224–232 (2015).
- <sup>22</sup> Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 868–887 (2014).
- <sup>23</sup> Cooper PJ, Chico ME, Vaca M, *et al.* Impact of bimonthly treatment of geohelminth-infected children with albendazole on atopy prevalence: a cluster-randomized trial. *Lancet.* 2006; 367:1598–1603. [PubMed: 16698413]
- <sup>24</sup> Nieuwenhuizen N, Lopata AL, Jeebhay MF, *et al.* Exposure to the fish parasite *Anisakis* causes allergic airway hyperreactivity and dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1098–1105. [PubMed: 16675338]
- <sup>25</sup> Magnaval JF, Faufigue JH, Morassin B, Fabre R. Eosinophil cationic protein, specific IgE and IgG4 in human toxocariasis. *J Helminthol* 2006;80:417–423.
- <sup>26</sup> Mahmoud MS, Salem AA, Rifaat MM. Human giardiasis as an etiology of skin allergy: the role of adhesion molecules and interleukin-6. *J Egypt Soc Parasitol* 2004;34:723–737.
- <sup>27</sup> Chandrashekar R, Curtis KC, Weil GJ. Molecular characterization of a parasite antigen in sera from onchocerciasis patients that is immunologically cross-reactive with human keratin. *J Infect Dis* 1995;171:1586–1592.
- <sup>28</sup> Gause WC, Wynn TA, Allen JE. Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths. *Nat Rev Immunol* 2013;13:607–614
- <sup>29</sup> Mishra PK, Palma M, Bleich D, Loke P, Gause WC. Systemic impact of intestinal helminth infections. *Mucosal Immunol* 2014;7:753–762.
- <sup>30</sup> Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007;179:2551–2555.
- <sup>31</sup> Cevikbas F, Steinhoff M. IL-33: a novel danger signal system in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2012;132:1326–1329.
- <sup>32</sup> Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010;10:103–110.
- <sup>33</sup> Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BRP, Brewer A, Chartier S *et al.* Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* 2007;204:253–258.
- <sup>34</sup> Corrigan CJ, Wang W, Meng Q, Fang CL, Wu HF, Reay V *et al.* T-helper cell type 2 (Th2) memory T cell-potentiating cytokine IL-25 has the potential to promote angiogenesis in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:1579–1584.

- 
- <sup>35</sup> Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;171:505–511.
- <sup>36</sup> Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol* 2015;172:1294–1302.
- <sup>37</sup> Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1599–1607.
- <sup>38</sup> Peters MS, Schroeter AL, Kephart GM, Gleich GJ. Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1983;81:39–43.
- <sup>39</sup> Grove DI. Strongyloidiasis in Allied ex-prisoners of war in south-east Asia. *Br Med J* 1980;280:598–601.
- <sup>40</sup> Oteifa NM, Moustafa MA, Elgozamy BM. Toxocariasis as a possible cause of allergic diseases in children. *J Egypt Soc Parasitol* 1998;28:365–372.
- <sup>41</sup> Kager PA, Schipper HG. Acute schistosomiasis: fever and eosinophilia, with or without urticaria, after a trip to Africa. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:220–225.
- <sup>42</sup> Mochizuki M, Bartels J, Mallet AI, Christophers E, Schroder JM. IL-4 induces eotaxin: a possible mechanism of selective eosinophil recruitment in helminth infection and atopy. *J Immunol* 1998;160:60–68.
- <sup>43</sup> Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014;69:683–691.
- <sup>44</sup> Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:705–710.
- <sup>45</sup> Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2003;30:777–781.
- <sup>46</sup> Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, Barrios RM, Alvarez N, Lopez R. Possible relationship between allergic disease and infection by *Giardia lamblia*. *Ann Allergy* 1993;70:210–213.